

Immunoterapia nel paziente anziano: una scommessa vincente

Mariangela Torniai, Rossana Berardi

Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

L'avvento dell'immunoterapia ha rappresentato una vera e propria rivoluzione in ambito oncologico. Attraverso l'interazione con specifici *checkpoint* immunologici, queste nuove armi terapeutiche portano ad una diretta attivazione del sistema immunitario dell'ospite aumentandone la capacità di riconoscere e distruggere le cellule tumorali, eludendo così i sistemi molecolari che consentono al tumore di sfuggire all'eliminazione immuno-mediata (*tumor immune escape*).

L'immunoterapia ha profondamente modificato la prognosi dei pazienti affetti da NSCLC (*non small cell lung cancer*) con un significativo impatto sulla sopravvivenza globale (OS, *overall survival*), in particolare nei casi non pretrattati e con PD-L1 $\geq 50\%$, raggiungendo una OS mediana pari a 30 mesi ⁽¹⁾. Recentemente, inoltre, è stato chiaramente dimostrato un sinergismo d'azione tra immunoterapia e chemioterapia tradizionale anche nei pazienti affetti da NSCLC non squamoso in stadio avanzato, come è emerso dallo studio di fase III KEYNOTE-189 in cui la combinazione tra pembrolizumab e chemioterapia a base di platino e pemetrexed in prima linea ha portato ad un raddoppio della OS mediana rispetto alla sola chemioterapia (22,0 vs 10,7 mesi) ⁽²⁾. Analogamente a quanto si osserva in altre neoplasie, l'incidenza del NSCLC cresce con l'aumentare dell'età rappresentando negli uomini, rispettivamente, il 14% e il 17% del totale delle neoplasie che insorgono nella fascia compresa tra 50 e 69 anni e nei soggetti over 70 anni ⁽³⁾. Ciò nonostante, i dati attualmente disponibili riguardo efficacia e tollerabi-

lità dell'immunoterapia in questa fascia d'età sono pochi, principalmente a causa del basso numero di soggetti anziani (*over 65 anni*) arruolati negli studi registrativi per comorbidità preesistenti (patologie cardiovascolari, pneumologiche, metaboliche, renali, etc.) e trattamenti farmacologici in atto che potrebbero rappresentare motivo di esclusione dai *clinical trials*. Inoltre il fenomeno para-fisiologico dell'immunosenescenza, inteso come il declino delle funzioni del sistema immunitario che si verifica con l'aumentare dell'età e che in parte giustifica il progressivo aumento di patologie infettive, autoimmuni e oncologiche nei soggetti anziani ⁽⁴⁾, potrebbe inficiare l'efficacia dell'immunoterapia in questa specifica sottopopolazione. Al fine di approfondire questa interessante tematica, presentiamo il caso di un soggetto anziano affetto da NSCLC avanzato e sottoposto a trattamento di prima linea con pembrolizumab, ripercorrendo il percorso diagnostico-terapeutico e focalizzando sull'efficacia e tollerabilità del trattamento immunoterapico. Il paziente in questione, E.M., è un uomo di 89 anni in condizioni cliniche generali discrete, affetto da ipertensione arteriosa in terapia medica e ipertrofia prostatica benigna. La storia clinica ha inizio ad agosto-settembre 2018 con la comparsa e la persistenza, da diverse settimane, di dispnea da sforzo e tosse stizzosa associate a dolore ingravescente all'emitorace di destra. Sulla base della sintomatologia riferita, il paziente è stato sottoposto ad esami strumentali di approfondimento, tra cui una TC SNC-torace-addome, con riscontro di eteroplasia primitiva ilare al polmone di destra con ampio contatto mediastinico e stenosi della vena cava superiore, linfadenomegalie ilari omolaterali e mediastiniche in assenza di infiltrazione dei grossi vasi, linfangite carcinomatosa del lobo superiore destro con nodulo ripetitivo che determina iniziale erosione dell'arco posteriore della seconda costa e versamento pleurico omolaterale, due noduli ripetitivi al lobo inferiore omolaterale e due lesioni ripetitive litiche a livello della V e VI costa di destra; non lesioni ripetitive negli altri distretti corporei esaminati (Fig. 1). Il paziente è stato quindi sottoposto a broncoscopia diagnostica con agobiopsia a carico della lesione primitiva con diagnosi di adenocarcinoma polmonare, EGFR *wild-type*, KRAS mutato, ALK e ROS-1

non traslocati, PD-L1 90%. Gli esami ematici alla diagnosi sono risultati nei limiti, fatta eccezione per una lieve ipercreatininemia (1,45 mg/dl); CEA 24,5 ng/ml, CYFRA 21-1 e NSE nei limiti. Il paziente è stato sottoposto a test di *screening* G8 per diagnosticare la vulnerabilità, ottenendo un punteggio totale ≥ 14 ⁽⁵⁾. Pertanto, in considerazione delle condizioni generali, dello stadio (IV per la presenza di localizzazioni pleuriche ed ossee) e delle caratteristiche molecolari di malattia, è stato intrapreso un trattamento di prima linea con pembrolizumab 200 mg *ev flat dose* ogni 21 giorni, previo posizionamento di accesso venoso centrale a causa dello scarso patrimonio venoso periferico. Il paziente ha iniziato il trattamento a fine settembre 2018 riferendo, già dopo la prima somministrazione, un miglioramento della dispnea da sforzo e del dolore all'emitorace destro, tale da consentire una graduale riduzione del dosaggio della terapia antalgica in atto, concomitante ad una graduale riduzione del CEA fino a negativizzazione.

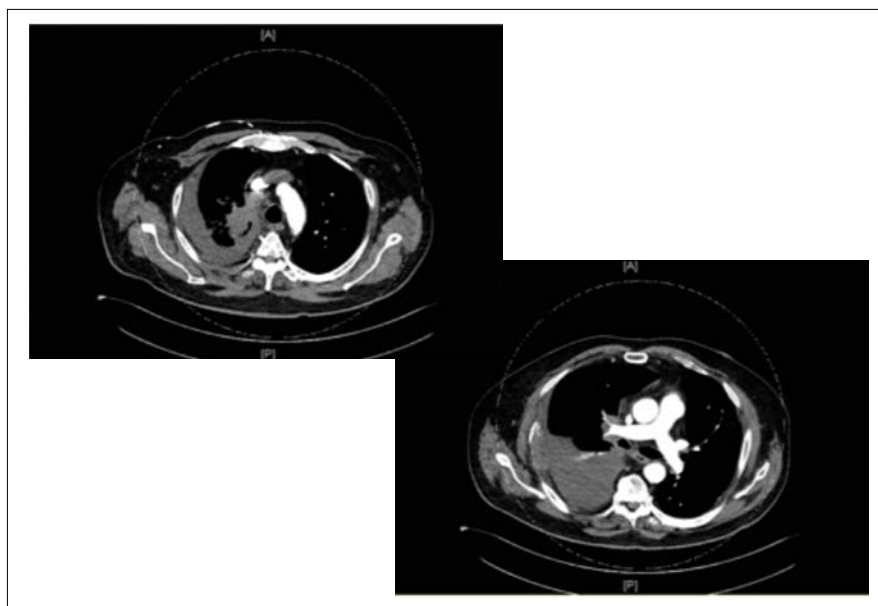


Fig. 1 – TC torace - settembre 2018 (baseline).

Il trattamento è risultato discretamente tollerato e il paziente ha riferito unicamente, dopo la seconda somministrazione, la comparsa di prurito diffuso di grado lieve, spontaneamente regredito dopo qualche settimana.

Dopo circa due mesi dalla prima somministrazione, agli esami ematici di controllo si è evidenziato un rialzo del TSH ($15,75 \mu\text{U/ml}$) con lieve riduzione del fT_4 , per cui è stato impostato trattamento ormonale sostitutivo con levotiroxina $75 \mu\text{g/die}$, con normalizzazione dei valori.

La TC torace-addome di rivalutazione a gennaio 2019, eseguita dopo 3 mesi di trattamento, ha mostrato una riduzione dimensionale di tutti i reperti di malattia noti, con risoluzione del versamento pleurico destro; è stato segnalato un modesto incremento volumetrico dei linfonodi mediastinici e ilari bilaterali da possibile reazione *sarcoid-like* (Fig.2).

In considerazione della risposta clinica, laboratoristica e strumentale di malattia, il paziente ha proseguito il trattamento con pembrolizumab mante-

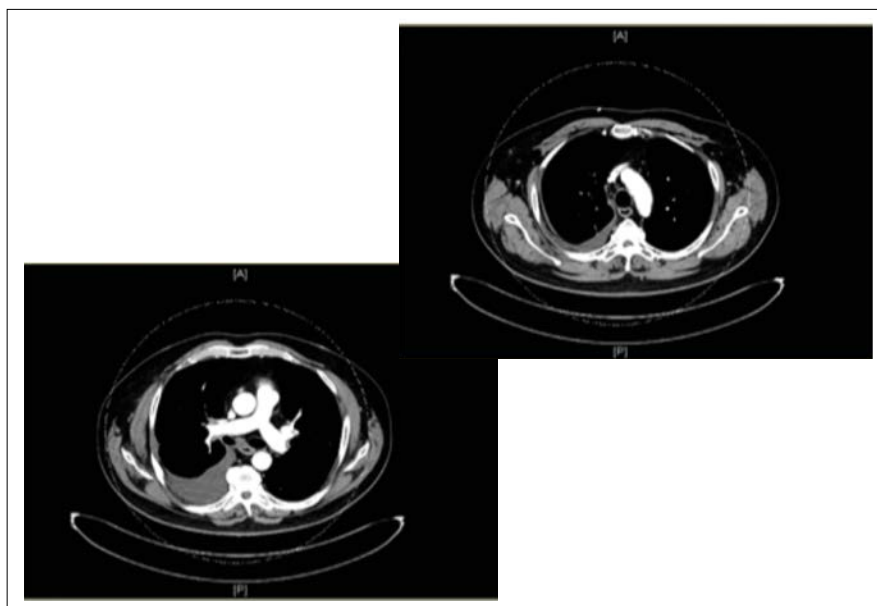


Fig. 2 – TC torace - gennaio 2019 (prima rivalutazione in corso di trattamento con pembrolizumab).

nendo la risposta nelle rivalutazioni successive. Il trattamento è tuttora in corso; il paziente ha completamente sospeso la terapia antalgica non riferendo, al momento, disturbi di rilievo imputabili alla malattia oncologica di base, nè al trattamento, che risulta tuttora ben tollerato. In mancanza di dati derivanti da grandi studi prospettici di fase III, le informazioni riguardo tollerabilità ed efficacia dell'immunoterapia nei pazienti anziani derivano principalmente da metanalisi, piccoli studi retrospettivi ed esperienze *real-life*. Nello studio di fase III KEYNOTE-024, l'età mediana dei pazienti nel braccio sperimentale è risultata pari a 64,5 anni con un *range* compreso tra 33 e 90 anni e il beneficio in OS a favore del pembrolizumab si è confermato in tutti i sottogruppi analizzati, compresi i pazienti *over 65* anni ⁽¹⁾.

Al fine di valutare efficacia e tollerabilità dell'anti-PD-1 in monoterapia nei pazienti anziani, Nosaka *et al.* hanno realizzato una *pooled-analysis* che ha incluso i pazienti con età ≥ 75 anni e PD-L1 $\geq 1\%$ trattati con pembrolizumab nei tre RCTs (*randomized controlled trials*) KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042. L'analisi ha incluso 264 pazienti dimostrando, anche in questa fascia d'età, un vantaggio in favore dell'immunoterapia rispetto alla chemioterapia (OS mediana 15,7 vs 11,7 mesi), con una percentuale di pazienti vivi a un anno (54% vs 48%) sostanzialmente sovrapponibile rispetto ai soggetti più giovani (54,9% vs 46,9%). Riguardo la tollerabilità, pembrolizumab è risultato associato ad un minor tasso di eventi avversi correlati al trattamento rispetto alla terapia *standard* (complessivamente 68,5% vs 94,3%), mentre le tossicità immuno-mediate e le reazioni infusionali sono risultate più comuni con l'immunoterapia; in termini di *safety*, quindi, non sono emerse differenze rispetto ai dati ottenuti nei pazienti più giovani ⁽⁶⁾. Interessanti anche i risultati estrapolati da piccole casistiche retrospettive, come lo studio giapponese di Imai *et al.* in cui sono stati analizzati 47 pazienti *over 75* anni, affetti da NSCLC avanzato con PD-L1 $\geq 50\%$ e trattati in prima linea con pembrolizumab, evidenziando un ORR (*overall response rate*) superiore al 50% con una PFS (*progression free survival*) di 7,0 mesi e una OS mediana non raggiunta al momento dell'analisi. Sebbene i dati in termini di tollerabilità siano risultati anche in questo caso sovrapponibili a quelli ottenuti

nei pazienti più giovani, la PFS appare inferiore rispetto ai valori ottenuti negli studi prospettici ⁽¹⁾, verosimilmente a causa dell'inclusione nello studio *real-world* di pazienti più fragili e con maggiori comorbidità ⁽⁷⁾.

In conclusione, sulla base dei dati ad oggi disponibili, l'immunoterapia con pembrolizumab dovrebbe essere considerata un trattamento efficace e con documentato profilo di sicurezza anche nei pazienti con età ≥ 75 anni, purché adeguatamente selezionati sulla base delle condizioni generali, patologie concomitanti e trattamenti in atto, ponendo particolare attenzione alle potenziali tossicità immuno-mediate, temibili e rischiose specialmente nei pazienti *unfit*. Anche in considerazione dell'elevato numero di pazienti anziani affetti da NSCLC, sarebbe auspicabile la realizzazione di studi prospettici o ampie analisi *real-world* al fine di confermare questi risultati.

Bibliografia

- 1 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46.
- 2 Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Garon EB, Novello S, Rubio-Viqueira B, Boyer M, Kurata T, Gray JE, Yang J, Bas T, Pietanza MC, Garassino MC. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-17.
- 3 I numeri del cancro in Italia 2019. AIOM
- 4 Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp Gerontol.* 2018;105:4-9.
- 5 Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2166-72.
- 6 Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G Jr, Reck M, Wu YL, Brahmer JR, Felip E, Sawada T, Noguchi K, Han SR, Piperdi B, Kush DA, Lopes G. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-95.
- 7 Imai H, Wasamoto S, Yamaguchi O, Suzuki K, Sugiyama T, Uchino J, Minemura H, Osaka T, Ishii H, Umeda Y, Mori K, Kotake M, Kagamu H, Morozumi N, Taniguchi H, Kasai T, Minato K, Kaira K. Efficacy and safety of first-line pembrolizumab monotherapy in elderly patients (aged ≥ 75 years) with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(2):457-66.